

甲状腺疾病相关肺动脉高压发病机制研究进展

李海通 闫莉

(河北省人民医院呼吸内科, 河北 石家庄 050051)

【摘要】 肺动脉高压发病率高, 预后差, 严重影响患者的生存质量, 呼吸和免疫等系统疾病与该病的发生和发展密切相关, 相关研究较多。近年研究发现甲状腺疾病患者出现肺动脉高压的情况并不少见, 免疫功能异常、炎症反应、血流动力学异常及低氧状态在疾病的发生过程中起到重要作用, 具体机制尚不明确, 现主要对相关发病机制进行综述。

【关键词】 甲状腺疾病; 肺动脉高压; 低氧血症; 免疫功能; 氧化应激

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.03.010

Pathogenesis of Thyroid Disease-Related Pulmonary Hypertension

LI Haitong, YAN Li

(Department of Respiratory Medicine, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, Hebei, China)

【Abstract】 Pulmonary hypertension has a high incidence and poor prognosis, which seriously affects the quality of life of patients. Respiratory and immune system diseases are closely related to the occurrence and development of the disease, and there are many related studies. Recent studies have found that it is not uncommon for patients with thyroid disease to have pulmonary hypertension. Abnormal immune function, inflammatory response, abnormal hemodynamics, and hypoxia play an important role in the development of the disease. The specific mechanism is not yet clear. This article mainly reviews the related pathogenesis.

【Key words】 Thyroid disease; Pulmonary hypertension; Hypoxemia; Immunological function; Oxidative stress

肺动脉高压是一种以肺血管舒张功能障碍为特征的常见疾病, 可由多种疾病诱发, 导致肺部血管阻力升高, 影响肺循环血流。炎症反应、免疫功能异常和氧化应激等被认为是该病的主要发病机制, 逐渐得到国内外相关研究的证实。随肺动脉高压病情进展, 右心功能减退, 最终出现心力衰竭, 严重影响患者预后^[1]。波生坦和西地那非等药物用于治疗该病, 效果不甚理想, 不良反应较多^[2-3], 对该病发病机制的深入研究成为必然, 以期发现治疗该病的新靶点, 提高患者生存质量, 改善预后。

2015 年欧洲心脏病协会/欧洲呼吸协会《肺动脉高压诊断和治疗指南》将甲状腺疾病相关的肺动脉高压归类为“不明原因或多种机制导致的肺动脉高压”^[4]。甲状腺疾病与肺动脉高压密切相关, 炎症反应和免疫功能异常等在疾病发展过程中起重要作用, 可导致血管内皮损伤和功能紊乱, 诱发肺血管重塑。甲状腺疾病相关肺动脉高压发病机制尚不明确, 研究认为二者之间存在因果关联。

1 流行病学

甲状腺疾病在肺动脉高压的发生和发展过程中起到重要作用, 随着甲状腺疾病的病情缓解, 肺动脉压力可逐渐恢复正常。Chu 等^[5]前瞻性研究发现肺动脉高压患者中自身免疫性甲状腺疾病高发, 患病率为 49%, 并且患者一级亲属中 25% 存在自身免疫相关甲状腺疾病, 10%~24% 的肺动脉高压患者曾出现甲状腺功能减退, 30% 患者抗甲状腺抗体阳性。对特发性肺动脉高压的研究发现, 患者抗 Gab 检出率明显升高, 其具有免疫激活作用, 可导致肺血管内皮损伤, 诱发肺动脉高压。研究显示 Graves 病患者中有 47.6% 出现了肺动脉压力升高, 并与甲状腺刺激激素受体抗体的水平明显相关^[6], 放射及手术治疗等手段有效地降低了肺动脉压力。而慢性血栓栓塞性肺动脉高压患者中有 24.1% 甲状腺功能异常, 其中 78.2% 存在不同程度的甲状腺功能减退^[7]。中毒性多结节性甲状腺肿和甲状腺功能减退患者中, 分别有 36% 和 13.5% 出现肺动脉压力升高^[8], 游离

甲状腺素 (FT_4) 水平是肺动脉高压的独立预测指标^[9]。研究认为甲状腺疾病可诱发心动过速, 导致心输出量和肺血管阻力增加, 与肺动脉高压的发生密切相关, 随甲状腺疾病病情好转, 心输出量和肺血管阻力逐渐恢复正常, 肺动脉压力明显降低^[10]。甲状腺功能异常是肺动脉高压的重要病因, 对其发病机制的深入研究至关重要。

2 甲状腺疾病相关肺动脉高压的发病机制

2.1 低氧

甲状腺是氧耗的主要调节器官之一, 功能异常时可诱发机体低氧状态。呼吸功能异常被认为是重要的病因: (1) 甲状腺功能异常时呼吸肌力量减低^[11], 影响肺功能参数, 且与游离三碘甲状腺原氨酸 (FT_3) 水平明显相关^[12]。(2) 甲状腺激素异常分泌, 使线粒体氧化功能增强, 机体代谢率提高, 氧耗增加。(3) 甲状腺疾病可导致气道阻塞, 支气管反应性增强, 呼吸机械负荷增加, 诱发低氧。(4) 甲状腺功能减退时, 肺泡表面活性物质分泌异常^[13], 导致肺顺应性降低, 而低氧是肺动脉高压的重要病因。

研究结果显示甲状腺功能异常合并肺动脉高压患者的动脉血氧分压较不合并甲状腺功能异常组低^[12,14], 影响血管床和肺循环。同时相关研究证实甲状腺激素可促进血管内皮细胞增生^[15], 影响肺血管收缩功能, 缺氧时进一步加重, 其可能机制为低氧状态促使肺血管平滑肌细胞释放尾加压素 II 增加。而尾加压素 II 可诱发血管平滑肌细胞有丝分裂, 导致肺血管重塑^[16]。

甲状腺激素水平降低可诱发细胞水肿, 促进缺血及缺氧的发生, 是肺动脉高压的重要病因。3,3',5'-三碘甲状腺原氨酸水平与机体血氧饱和度密切相关, 可加重组织缺氧, 诱发血管收缩, 不利于肺动脉高压病情的控制。甲状腺功能亢进患者血中低氧诱导因子 1α ($HIF-1\alpha$) 水平明显升高^[17], 研究认为甲状腺激素与质膜受体整合素 $\alpha v\beta 3$ 结合, 启动肌醇脂-3-激酶途径, 促进 $HIF-1\alpha$ 生成^[18]。 $HIF-1\alpha$ 是反映机体低氧状态的良好指标, 参与肺动脉高压的发生和发展, 随着甲状腺激素水平的降低可逐渐恢复正常。

既往研究证实甲状腺功能亢进患者血尿酸水平明显升高, 与 FT_3 和 FT_4 水平显著相关, 甲状腺功能减退患者也存在尿酸水平异常^[19-20]。而尿酸在肺动脉高压的发病过程中起重要作用, 可直接损伤血管内皮, 加重组织缺氧, 并通过影响黄嘌呤氧化酶活性, 促进炎症因子释放。同时可增加血液黏度, 导致机体高凝状态, 促进肺动脉血栓形成, 甲状腺功能亢进患者血尿酸水平与肺动脉收缩压明显相关。

2.2 血流动力学异常

甲状腺功能亢进患者血管紧张素转换酶水平明显升高, 与甲状腺激素含量明显相关, 影响肺循环血流, 导致血管内皮损伤, 在肺动脉高压的发病过程中起重要作用^[21]。Fukuyama 等^[22]研究证实甲状腺激素促进血管紧张素 II 及其转化酶表达, 调控编码血管紧张素受体基因, 诱发血管重塑。甲状腺激素同时可作用于内皮细胞, 激活丝裂原活化蛋白激酶通路, 促进整合素 $\alpha v\beta 3$ 和成纤维细胞生长因子-2 的产生, 诱导血管重塑, 与肺动脉高压密切相关。随 FT_3 水平下降, 肺动脉压力明显减低^[10]。

甲状腺功能亢进时一氧化氮、前列环素和乙酰胆碱等肺血管舒张物质减少, 而内皮素和血栓素等肺血管收缩剂增加^[23]。甲状腺功能亢进患者血清一氧化氮增加的同时, 一氧化氮合酶 (NOS) 亦增加。动物实验证实甲状腺激素影响 NOS 活性, 损伤心血管系统功能^[24], 甲状腺激素通过激活肌醇脂-3-激酶信号通路, 影响 NOS 表达, 导致肺血管床舒张功能障碍, 促进肺动脉高压的产生^[25]。

甲状腺激素水平异常可引发凝血系统功能改变, 导致血液黏度增加, 增加血管阻力, 损伤血管内皮, 诱发血栓形成。研究证实, 甲状腺功能异常患者血管性血友病因子相关抗原、纤维蛋白原与甲状腺激素水平明显相关, 其发生心血管疾病的风险增加^[26]。研究认为甲状腺功能亢进患者血管性血友病因子水平升高, 可诱发血管内皮功能障碍^[27]。甲状腺功能异常患者血小板参数也存在明显异常, 导致机体高凝状态, 促进血管内皮增生^[28], FT_4 是肺动脉高压的独立危险因素^[9]。

2.3 免疫功能异常

既往研究证实肺血管内皮损伤、功能障碍与自身免疫异常有关^[29]。Chu 等^[5]研究发现肺动脉高压患者抗甲状腺抗体明显异常。特发性肺动脉高压患者抗 Gab 检出率明显升高, 其具有免疫激活作用, 导致肺血管内皮损伤, 造成内皮功能障碍, 诱发肺动脉高压。Sugiura 等^[30]研究发现促甲状腺激素受体抗体水平与肺动脉压力之间存在相关性, 甲状腺疾病所致炎症反应, 诱导内皮细胞自身抗体产生, 造成血管内皮损伤, 参与肺动脉高压的发生和发展。

甲状腺疾病患者多存在自身免疫异常, 可诱发血管内皮功能障碍, 导致血管结构异常改变。Costa 等^[31]研究认为自身免疫性甲状腺疾病与肺动脉高压具有显著相关性。自身免疫异常在甲状腺功能减退患者中, 可造成血管内皮损伤及功能障碍, 导致肺动脉高压^[32]。临床研究证实激素治疗可有效缓解自身免疫

性甲状腺疾病,降低肺动脉压力^[33]。

2.4 氧化应激及炎症反应

甲状腺功能异常时机体产生大量活性氧,蛋白氧化增强,氧化还原动态平衡破坏,细胞毒性增加^[34]。活性氧作用于血管内皮,诱导趋化因子 2、单核细胞趋化蛋白-1 和血管细胞黏附分子-1 的表达,导致细胞功能障碍,与肺动脉高压的形成密切相关。甲状腺功能亢进患者超氧化物歧化酶水平降低,脂质过氧化反应增强,丙二醛产生增加,引起含有游离氨基的物质发生交联反应,导致细胞结构破坏^[35]。丙二醛与内皮素-1 水平密切相关,在肺动脉高压的发病过程中起到重要作用。

脂代谢异常在肺动脉高压的发病过程中起到重要作用。研究证实甲状腺功能减退患者的低密度脂蛋白胆固醇和血清总胆固醇水平明显升高^[36],脂质代谢紊乱时脂肪组织产生过多有害因子,引起心血管系统慢性炎症改变。脂联素和瘦素等脂肪细胞因子水平升高,与胰岛素抵抗状态相关,导致炎症和氧化应激等异常反应。高脂血症和胰岛素抵抗可引起肺血管重塑,与肺动脉高压的产生相关^[37]。

甲状腺功能障碍状态下机体炎症反应增强,白介素(IL)-2、IL-6 和 IL-8 等炎性因子血浆浓度升高。研究证实 IL-6 可刺激肺血管主动脉内皮细胞和平滑肌细胞活化,与肺动脉高压预后具有相关性^[38]。甲状腺激素同时可激活转录活化因子 3 通路,影响血清微小 RNA 水平,调节组织金属蛋白酶抑制因子-1、组织金属蛋白酶-16 和转化生长因子- β 的生成,促使细胞外基质沉积,参与血管重塑^[39]。

3 治疗

甲状腺疾病相关肺动脉高压患者症状缺乏特异性,诊断依赖甲状腺功能及肺动脉压力的筛查,并需除外其他病因导致肺动脉压力异常升高的可能。甲状腺功能异常患者出现肺动脉高压时,治疗仍以控制甲状腺疾病病情为主,药物、手术和放射等相关治疗可有效降低肺动脉压力。研究证实甲状腺激素替代治疗与甲状腺疾病相关肺动脉高压患者的预后相关,其具体机制尚待阐明^[40]。而甲硫咪唑和丙硫氧嘧啶等药物可有效降低甲状腺功能亢进患者的肺动脉压力^[10],可能与免疫和血流动力学功能的改善有关。有研究显示,免疫抑制治疗可有效缓解甲状腺疾病相关肺动脉高压的病情^[34],进一步证实免疫功能异常在肺动脉高压发生和发展过程中的重要作用。肺动脉高压患者三碘甲状腺原氨酸水平降低提示预后不良^[41],是否应对其进行干预存在争议,但肺动脉高压患者进行甲状腺疾病相关检查仍十分必要,对甲状腺疾病的及时干预有望

改善其预后。

4 结语

甲状腺疾病患者存在低氧状态、血流动力学改变、免疫功能异常、炎症反应及氧化应激增强,诱发肺血管舒缩功能障碍及重塑,与肺动脉高压的发生和发展密切相关。肺动脉高压发病因素复杂,发病率高,相关药物治疗效果不尽人意,疾病逆转困难。对甲状腺疾病患者进行肺动脉压力的筛查显然非常必要,有利于早期发现肺动脉高压。而改善甲状腺功能对预防和治疗肺动脉高压具有重要意义,可显著改善患者预后。甲状腺疾病相关肺动脉高压的发病机制尚未完全明确,需开展相关研究及流行病学调查,发现有效靶点,研发治疗新药,为肺动脉高压的防治提供新策略。

参考文献

- [1] Robinson JC, Pugliese SC, Fox DL, et al. Anticoagulation in pulmonary arterial hypertension[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2016, 18(6):47.
- [2] Zhang YJ, Wang N, Gu ZC, et al. A network meta-analysis for safety of endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension [J]. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2019, 9(3):239-249.
- [3] Chen X, Zhai Z, Huang K, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension and chronic thrombosis pulmonary hypertension: a systemic review and meta-analysis[J]. *Clin Respir J*, 2018, 12(6):2065-2074.
- [4] Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension[J]. *Eur Respir J*, 2015, 46(4):903-975.
- [5] Chu JW, Kao PN, Faul JL, et al. High prevalence of autoimmune thyroid disease in pulmonary arterial hypertension[J]. *Chest*, 2002, 122(5):1668-1673.
- [6] Scarneciu CC, Sangeorzan L, Popescu M, et al. The relation of dependency and the predictive potential of several factors possibly involved in determining pulmonary hypertension in Graves' disease[J]. *Pak J Med Sci*, 2018, 34(3):583-589.
- [7] Krieg VJ, Hobohm L, Liebetrau C, et al. Risk factors for chronic thrombosis pulmonary hypertension—Importance of thyroid disease and function [J]. *Thromb Res*, 2020, 185:20-26.
- [8] Zuhur SS, Baykiz D, Kara SP, et al. Relationship among pulmonary hypertension, autoimmunity, thyroid hormones and dyspnea in patients with hyperthyroidism[J]. *Am J Med Sci*, 2017, 353(4):374-380.
- [9] Wu B, Jiang J, Gui M, et al. Serum-free thyroxine levels were associated with pulmonary hypertension and pulmonary artery systolic pressure in euthyroid patients with coronary artery disease [J]. *Int J Endocrinol*, 2017, 2017:4832608.
- [10] Tudoran C, Tudoran M, Vlad M, et al. Echocardiographic evolution of pulmonary hypertension in female patients with hyperthyroidism [J]. *Anatol J Cardiol*, 2018, 20(3):174-181.
- [11] Fukusumi M, Iidaka T, Mouri A, et al. Respiratory failure associated with hypoventilation in a patient with severe hypothyroidism[J]. *Respir Case Rep*, 2014, 2(2):79-80.
- [12] Bhandari L, Tyagi R, Gaur N, et al. Pulmonary function tests in thyroid disorders [J]. *Natl J Physiol Pharm Pharmacol*, 2019, 9(8):719-722.
- [13] Hillman NH, Kallapur SG, Jobe AH. Physiology of transition from intrauterine to extrauterine life[J]. *Clin Perinatol*, 2012, 39(4):769-783.
- [14] 孙茜, 高杨, 王艳, 等. 肺动脉高压合并甲状腺功能异常临床特点分析[J].

- 心肺血管病杂志, 2020, 39(2):143-146.
- [15] Schmohl KA, Mueller AM, Dohmann M, et al. Integrin $\alpha\text{v}\beta 3$ -mediated effects of thyroid hormones on mesenchymal stem cells in tumor angiogenesis [J]. *Thyroid*, 2019, 29(12):1843-1857.
- [16] Pereira-Castro J, Brás-Silva C, Fontes-Sousa AP. Novel insights into the role of urotensin II in cardiovascular disease [J]. *Drug Discov Today*, 2019, 24(11):2170-2180.
- [17] Taglieri L, Nardo T, Vicinanza R, et al. Thyroid hormone regulates fibronectin expression through the activation of the hypoxia inducible factor 1 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 493(3):1304-1310.
- [18] Ortiz VD, de Castro AL, Campos C, et al. Effects of thyroid hormones on aortic tissue after myocardial infarction in rats [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2016, 791:788-793.
- [19] Desideri G, Bocale R, Damore AM, et al. Thyroid hormones modulate uric acid metabolism in patients with recent onset subclinical hypothyroidism by improving insulin sensitivity [J]. *Intern Emerg Med*, 2020, 15(1):67-71.
- [20] Liu X, Zhang J, Meng Z, et al. Gender impact on the correlations between Graves' hyperthyroidism and hyperuricemia in Chinese [J]. *Ir J Med Sci*, 2019, 188(3):843-848.
- [21] Sandoval J, Del Valle-Mondragón L, Masso F, et al. Angiotensin converting enzyme 2 and angiotensin(1-7) axis in pulmonary arterial hypertension [J]. *Eur Respir J*, 2020, 56(1):1902416.
- [22] Fukuyama K, Ichiki T, Imayama I, et al. Thyroid hormone inhibits vascular remodeling through suppression of cAMP response element binding protein activity [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26(9):2049-2055.
- [23] Marvisi M, Balzarini L, Mancini C, et al. Thyroid gland and pulmonary hypertension. What's the link? [J]. *Panminerva Med*, 2013, 55(1):93-97.
- [24] Yousefzadeh N, Jeddi S, Ghasemi A. Impaired cardiovascular function in male rats with hypo- and hyperthyroidism: involvement of imbalanced nitric oxide synthase levels [J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2021, 21(3):526-533.
- [25] Osmak-Tizon L, Poussier M, Cottin Y, et al. Non-genomic actions of thyroid hormones: molecular aspects [J]. *Arch Cardiovasc Dis*, 2014, 107(4):207-211.
- [26] Bano A, Chaker L, de Maat MPM, et al. Thyroid function and cardiovascular disease: the mediating role of coagulation factors [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(8):3203-3212.
- [27] Popławska-Kita A, Siewko K, Telejko B, et al. The changes in the endothelial function and haemostatic and inflammatory parameters in subclinical and overt hyperthyroidism [J]. *Int J Endocrinol*, 2013, 2013:981638.
- [28] Davis PJ, Mousa SA, Schechter GP. New interfaces of thyroid hormone actions with blood coagulation and thrombosis [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2018, 24(7):1014-1019.
- [29] Li C, Liu P, Song R, et al. Immune cells and autoantibodies in pulmonary arterial hypertension [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2017, 49(12):1047-1057.
- [30] Sugiura T, Yamanaka S, Takeuchi H, et al. Autoimmunity and pulmonary hypertension in patients with Graves' disease [J]. *Heart Vessels*, 2015, 30(5):642-646.
- [31] Costa CCB, Medeiros M, Watanabe K, et al. Hashimoto thyroiditis may be associated with a subset of patients with systemic sclerosis with pulmonary hypertension [J]. *Rev Bras Reumatol*, 2014, 54(5):366-370.
- [32] Oldham JM, Kumar D, Lee C, et al. Thyroid disease is prevalent and predicts survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Chest*, 2015, 148(3):692-700.
- [33] Patel N, Inder WJ, Sullivan C, et al. An audit of amiodarone-induced thyrotoxicosis—Do anti-thyroid drugs alone provide adequate treatment? [J]. *Heart Lung Circ*, 2014, 23(6):549-554.
- [34] Chainy GBN, Sahoo DK. Hormones and oxidative stress: an overview [J]. *Free Radic Res*, 2020, 54(1):1-26.
- [35] Tian X, Li N, Su R, et al. Selenium supplementation may decrease thyroid peroxidase antibody titer via reducing oxidative stress in euthyroid patients with autoimmune thyroiditis [J]. *Int J Endocrinol*, 2020, 2020:9210572.
- [36] Gu Y, Meng G, Zhang Q, et al. Thyroid function and lipid profile in euthyroid adults: the TCLSIH cohort study [J]. *Endocrine*, 2020, 70(1):107-114.
- [37] 柯蕊, 吴媛媛, 王贵佐, 等. 胰岛素抵抗与肺动脉高压关系的研究进展 [J]. *南方医科大学学报*, 2015, 35(2):301-305.
- [38] Simpson CE, Chen JY, Damico RL, et al. Cellular sources of interleukin-6 and associations with clinical phenotypes and outcomes in pulmonary arterial hypertension [J]. *Eur Respir J*, 2020, 55(4):1901761.
- [39] 龙俊蓉, 刘盛权, 唐芬, 等. 硫化氢下调 STAT3 改善 MMPs/TIMPs 失调及高甲状腺激素诱导的心肌纤维化 [J]. *中国医院药学杂志*, 2018, 38(7):697-700, 707.
- [40] Richter MJ, Sommer N, Schermuly R, et al. The prognostic impact of thyroid function in pulmonary hypertension [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2016, 35(12):1427-1434.
- [41] 聂美玲, 刘乐, 马涵英. 低 T_3 综合征对左心疾病相关肺动脉高压患者再住院及死亡的影响研究 [J]. *中国全科医学*, 2018, 21(14):1666-1671.

收稿日期: 2020-08-21